



(19) Eur päisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: 0 563 734 A1

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 93104662.7

(51) Int. Cl.5: C07D 498/06, A61K 31/535,  
// (C07D498/06,265:00,221:00)

(22) Anmeldetag: 22.03.93

(30) Priorität: 02.04.92 DE 4210941

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
06.10.93 Patentblatt 93/40

(54) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE

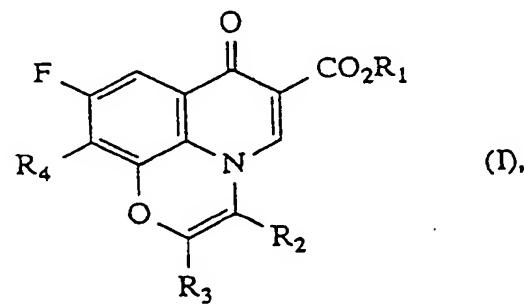
(71) Anmelder: BAYER AG

D-51368 Leverkusen(DE)

(72) Erfinder: Schneider, Stephan, Dr.  
116 Acorn Road  
Madison, CT 06443(US)  
Erfinder: Ruppelt, Martin, dr.  
Lützenberger Strasse 351  
W-5600 Wuppertal 1(DE)  
Erfinder: Schrlewer, Michael, Dr.  
Am-Thelen-Siefen-1a  
W-5068 Odenthal(DE)  
Erfinder: Schulze, Thomas J., Dr.  
Jakob-Böhme-Strasse 11  
W-5000 Köln 80(DE)  
Erfinder: Neumann, Rainer, Dr.  
Albert-Einstein-Strasse 27  
W-5024 Pulheim 2(DE)

(56) Neue 9-Fluor-7-oxo-7H-pyrido 1,2-3-de 1,4 benzoxazin-6-carbonsäuren und -ester und Ihre Verwendung als antivirale Mittel.

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft neue 9-Fluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-d,e][1,4]benzoxacin-6-carbonsäuren und -ester der allgemeinen Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Arzneimittel.

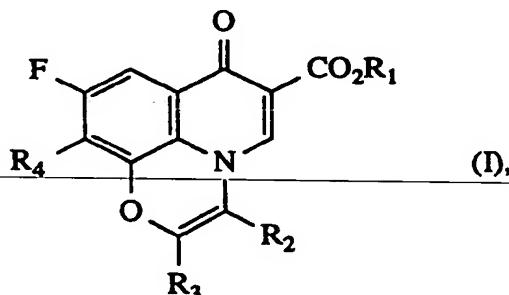


Die vorliegende Erfindung betrifft neue 9-Fluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäuren und -ester, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Arzneimittel.

Aus der EP-A-253 235 sind bereits 1,8-verbrückte 4-Chinoloncarbonsäuren mit einer antibakteriellen 5 Wirkung bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 9-Fluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäuren und -ester der allgemeinen Formel (I)

10



15

20

in welcher

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

25 R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Methyl, Formyl, Benzyl, p-Cl-Benzyl, Carboxy oder für die -CONH<sub>2</sub>-Gruppe steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder

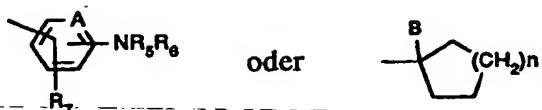
30 für geradkettiges oder verzweigtes, durch Carboxy, Benzyloxy, Imidazolyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, für Carboxy oder

35 für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen; oder für geradkettiges oder verzweigtes, durch Carboxy, Phenoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, oder

40 für Biphenyl oder für einen Rest der Formel

45



50

steht,

worin

A ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

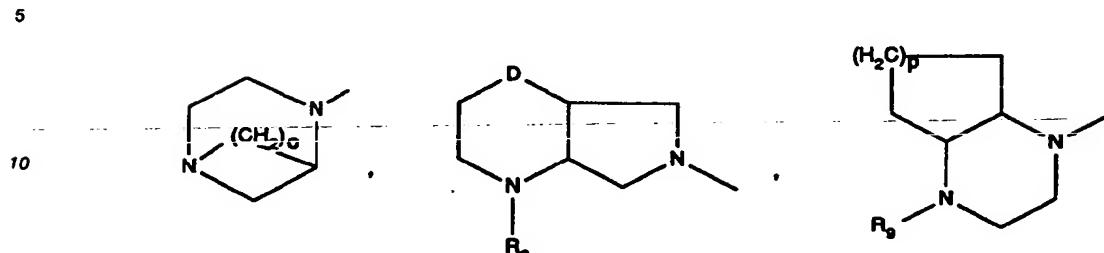
R<sup>7</sup> Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

n eine Zahl 1,2 oder 3 bedeutet,

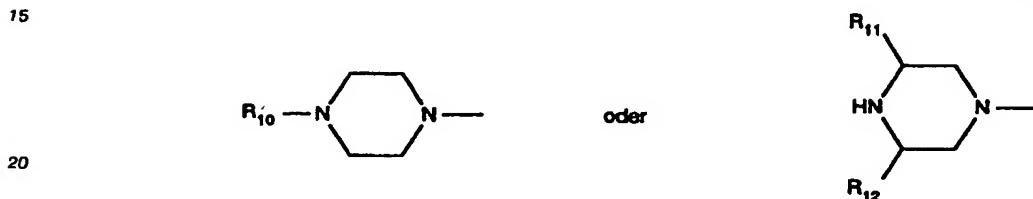
und

B geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Wasserstoff

5  $R^4$  bedeutet,  
für Über N-gebundenes Imidazolyl oder 1,4-Diazacycloheptanyl st ht, oder  
für einen Rest der Formel

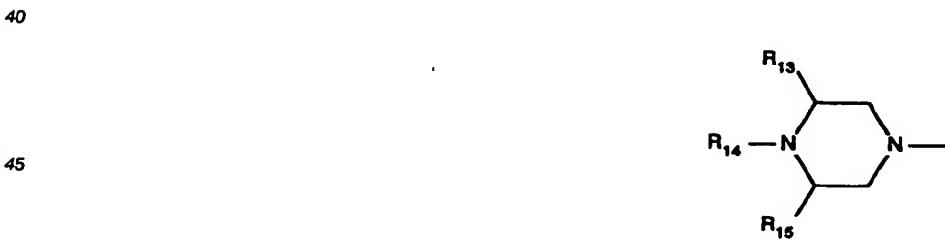


steht,



worin

25  $O$  eine Zahl 2 oder 3 bedeutet,  
 $p$  eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,  
 $D$  die  $-CH_2$ -Gruppe oder ein Sauerstoffatom bedeutet,  
 $R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,  
 $R^{10}$  Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Perfluoralkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder  
 $R^{11}$  Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,  
 $R^{12}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,  
 $R^4$  geradkettiges oder verzweigtes, durch Hydroxy, Benzyloxy, Phenoxy oder Morpholino substituiertes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
und im Fall, daß  $R^3$  nicht Wasserstoff bedeutet, wenn  $R^2$  für Wasserstoff oder Methyl steht,  
 $R^4$  außerdem für Morpholino oder für einen Rest der Formel



50  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  und  $R^{15}$  stehen,  
worin  
gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxyethyl, Methyl oder Ethyl bedeuten  
und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.  
55 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Pro-

pionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

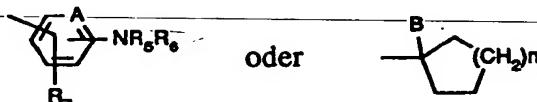
Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Alkali-, Erdalkali, Silber- und Guanidiniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5 in welcher

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, oder  
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,  
R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Formyl, Methyl, Benzyl, p-Cl-Benzyl, Carboxy oder für die -CONH<sub>2</sub>-Gruppe steht, oder  
10 für geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder  
für geradkettiges oder verzweigtes, durch Carboxy, Benzyloxy, Imidazolyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Propoxycarbonyl substituiertes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder  
16 für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,  
R<sup>3</sup> für Wasserstoff,  
für Carboxy, oder  
für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder  
20 für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder  
für geradkettiges oder verzweigtes, durch Carboxy, Phenoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, oder  
für Biphenyl oder für einen Rest der Formel  
25

30

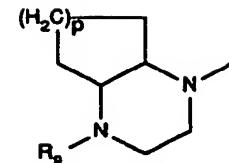
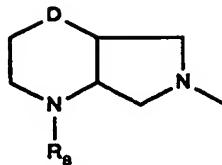
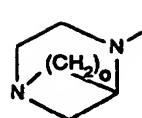


steht,  
worin

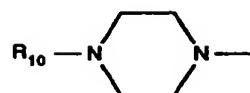
35 A ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
R<sup>7</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
40 n eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,  
und  
B geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Wasserstoff bedeutet,  
R<sup>4</sup> für über N-gebundenes Imidazolyl oder 1,4-Diazacycloheptanyl steht, oder  
45 für einen Rest der Formel

50

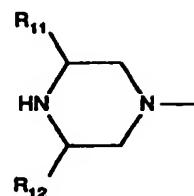
55



steht,



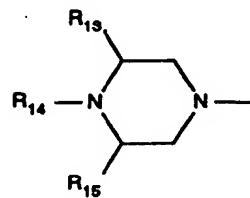
oder



worin

20      o      eine Zahl 2 oder 3 bedeutet,  
 p      eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,  
 D      die -CH<sub>2</sub>-Gruppe oder ein Sauerstoffatom bedeutet,  
 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>      gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,  
 R<sup>10</sup>      Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet, oder  
 25      geradkettiges oder verzweigtes Perfluoralkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder  
 Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,  
 30      R<sup>11</sup>      Wasserstoff oder Methyl bedeutet,  
 R<sup>12</sup>      geradkettiges oder verzweigtes, durch Hydroxy, Benzyloxy, Phenoxy oder Morpholino substituierte, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
 und im Fall, daß R<sup>3</sup> nicht Wasserstoff bedeutet, wenn R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,  
 R<sup>4</sup>      außerdem für Morpholino oder für einen Rest der Formel

35



45

steht,

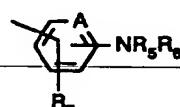
worin

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup>      gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxyethyl, Methyl oder Ethyl bedeuten  
 50      und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.  
 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),  
 in welcher  
 R<sup>1</sup>      für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,  
 55      R<sup>2</sup>      für Wasserstoff, Formyl, Methyl, Benzyl, p-Cl-Benzyl, Carboxy oder für die -CONH<sub>2</sub>-Gruppe steht,  
 für Vinyl, Allyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl steht,  
 für geradkettiges oder verzweigtes, durch Carboxy, Benzyloxy, Imidazolyl, Methoxycarbo-

nyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht, oder für Cyclopropyl oder Cyclopentyl steht, oder

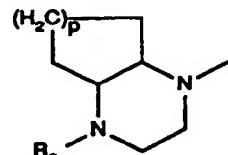
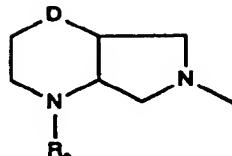
R<sup>3</sup> für Wasserstoff, oder  
für Carboxy, oder

5 für Cyclopropyl oder Cyclopentyl steht, oder  
für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder  
für geradkettiges oder verzweigtes, durch Carboxy, Phenoxy oder durch geradkettiges  
10 oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiertes Alkyl mit  
bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder  
für einen Rest der Formel

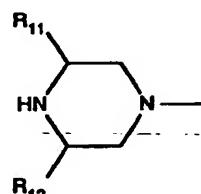
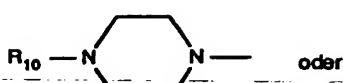


steht,

20 A worin ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Acetyl bedeuten,  
R<sup>7</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy bedeutet,  
R<sup>4</sup> für über N-gebundenes Imidazolyl oder 1,4-Diazacycloheptanyl steht, oder  
25 für einen Rest der Formel



35 steht,



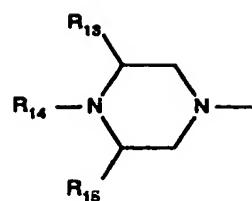
45 worin

O die Zahl 2 bedeutet,  
p eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,  
D die -CH<sub>2</sub>-Gruppe oder ein Sauerstoffatom bedeutet,  
R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,  
50 R<sup>10</sup> Cyclopropyl oder geradkettiges oder verzweigtes Perfluoralkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,  
R<sup>11</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet,  
55 R<sup>12</sup> geradkettiges oder verzweigtes, durch Hydroxy, Benzyloxy, Phenoxy oder Morpholin substituiertes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und im Fall, daß R<sup>3</sup> nicht Wasserstoff bedeutet, wenn R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>4</sup> außerdem für Morpholino oder für einen Rest der Formel

5



10

steht,

worin

$R^{13}$ ,  $R^{14}$  und  $R^{15}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxyethyl, Methyl oder Ethyl bedeuten

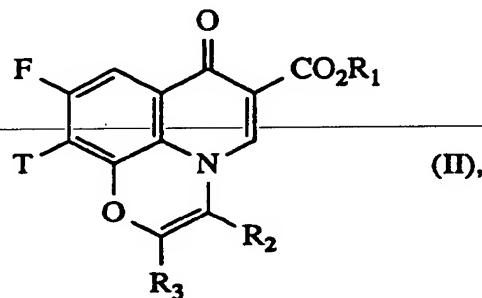
15 und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

20

25



30

in welcher

35  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

$R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat, aber vorzugsweise für Wasserstoff steht,

und

T für Halogen, vorzugsweise für Fluor steht,  
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

40

$R^4$ -H (III),

in welcher

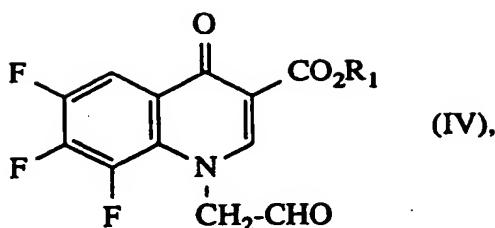
$R^4$  die oben angegebene Bedeutung hat,

45 in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit einer Base unter Schutzgasatmosphäre umsetzt,  
oder

Aldehyde der allgemeinen Formel (IV)

50

55



5

10

### in welcher

R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

16 zunächst mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III) oder (IIIa), vorzugsweise mit (IIIa)

### R<sup>4</sup>-H (III),

20

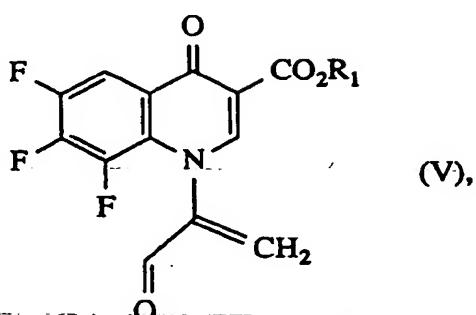
### in welcher

B<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung hat.

W die oben angegebene Bedeutung hat, die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  hat, wobei eine der cyclischen Aminfunktionen durch eine Schutzgruppe, vorzugsweise tert.Butoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, geschützt ist.

25 in inerten Losemitteln, in Anwesenheit einer Base unter gleichzeitiger Cyclisierung umsetzt, die Schutzgruppe nach üblicher Methode abspaltet

oder im Fall, daß  $R^2$ , wie oben definiert, für substituiertes Alkyl steht,



35

40

in welcher

R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

## 45 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

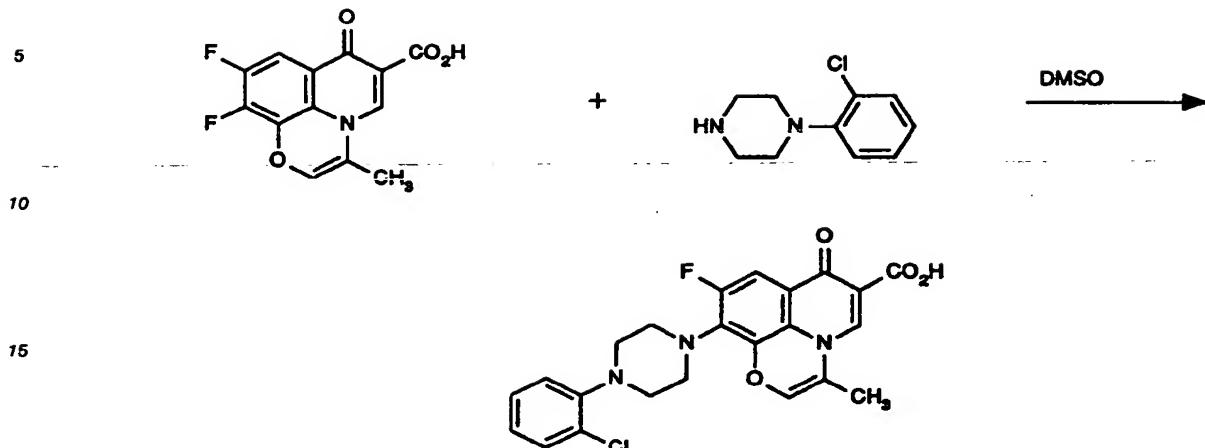
**R<sup>17</sup>-H (VI),**

50 in welcher  $R^{17}$  für das oben unter  $R^2$  aufgeführte substituierte Alkyl steht, das um ein Kohlenstoffatom

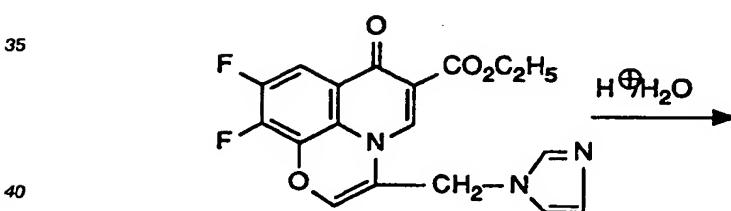
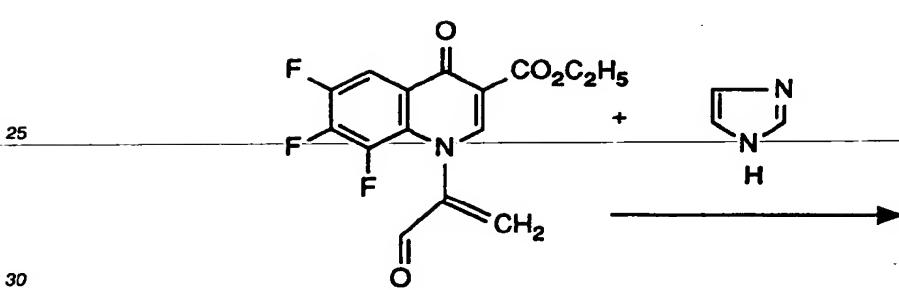
verkürzt ist, in einem der oben aufgeführten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base unter gleichzeitiger Cyclisierung umsetzt, und in einem letzten Schritt den Substituenten  $R^4$ , wie oben beschrieben, einführt, und im Fall, daß  $R^3 \neq H$ , derivatisiert, und anschließend je nach gewünscht r Bedeutung für  $R^1$  entweder eine Veresterung oder Verseifung

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

[A]



[B]

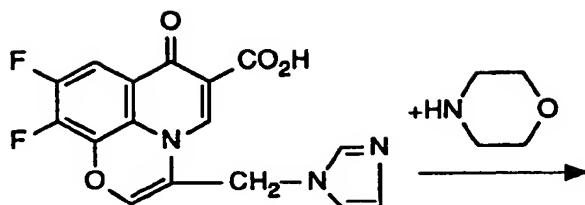


45

50

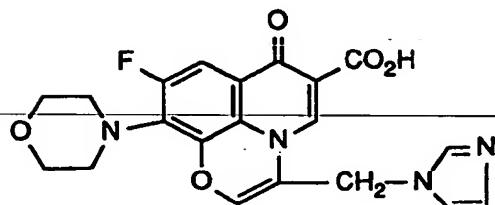
55

5



10

15



20

Schutzgruppen im Rahmen der Erfindung sind die aus der Peptid-Chemie bekannten Gruppen wie beispielsweise Benzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl. Bevorzugt sind Methoxy- und Ethoxycarbonyl.

Als Lösemittel eignen sich für alle Verfahrensschritte die üblichen inerten Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt organische Lösemittel wie Ether z.B. Di thylether, Glykolmono-oder -dimethylether, Dioxan oder Tetrahydroluran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, oder Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Sulfolan, Essigester, Pyridin, Triethylamin, N-Methylpyrrolidin, Anisol oder Picolin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dimethylsulfoxid und N,N-Dimethylformamid.

Als Basen eignen sich die üblichen basischen Verbindungen. Hierzu gehören beispielsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide oder -carbonate, Pyridin, Triethylamin, Düsopropylethylamin oder N-Methylpiperidin, oder bicyclische Amidine wie 1,5-Diazabicyclo[3.4.0]-nonene-5 (DBN), 1,5-Diazabicyclo[3.4.0]undecene-

35 5 (DBU) oder DABCO. Bevorzugt sind Triethylamin, Düsopropylethylamin, DABCO und Kaliumcarbonat.

Die Basen werden im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol, bezogen auf 1 mol der entsprechenden Carbonsäure, eingesetzt.

Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von +0 °C bis +150 °C, bevorzugt von +0 °C bis +120 °C, durchgeführt.

40 Im allgemeinen wird bei Normaldruck gearbeitet. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck- oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Als Lösemittel eignen sich für die Verseitung Wasser oder Wasser in Kombination mit einem üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid.

45 Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet.

— Die Verseitung erfolgt mit Säuren wie beispielsweise Essigsäure, Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Methansulfonäsäure, Schwefelsäure oder Perchlorsäure.

Die Verseifung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0 °C bis +130 °C, bevorzugt von +20 °C bis +110 °C, durchgeführt.

50 Im allgemeinen wird die Verseifung bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Verseifung wird die Säure im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol, bezogen auf 1 mol des Esters, eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendet man molare Mengen der Reaktanden.

55 Di Verseifung von tert. Butylestern erfolgt im allgemeinen mit Säuren, wie beispielsweise Salzsäure oder Trifluoressigsäure, in Anwesenheit eines der ob n angegeb. nen Lösemittel und/oder Wasser oder deren Gemisch, vorzugsweise mit Dioxan oder Tetrahydrofuran.

Die Veresterung der Säuren erfolgt nach üblicher Methode, indem man die Säuren gegebenenfalls in einem der oben aufgeführten Lös. mittel in Anwesenheit eines Katalysators mit den entspr chenden Alkoholen umsetzt. B vorzugt wird dann der entspr chende Alkohol auch als Lös. mittel eing. setzt.

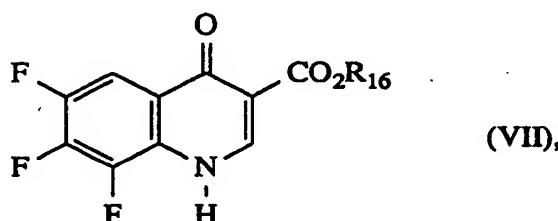
Als Katalysatoren können anorganische Säuren, wie beispielsweise Schwefelsäure oder anorganische Säurechloride, wie beispielsweise Thionylchlorid, eingesetzt werden.

Im allgemeinen setzt man 0,01 bis 1, bevorzugt 0,05 bis 0,5 mol Katalysator, bezogen auf 1 mol Reaktionspartner, ein.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppen erfolgt nach literaturbekannten Methoden [vgl. Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Synthese von Peptiden II, 4. Auflage, Bd. 15/1,15/2, Georg Thieme Verlag], bevorzugt mit Trifluoressigsäure in Anisol.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind als konkrete Stoffvertreter teilweise bekannt [vgl. hierzu EP 253 235 A1] oder neu und können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

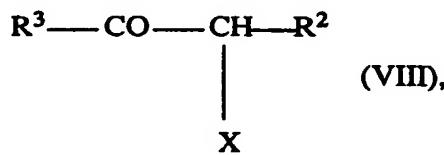
15



25 in welcher

R<sup>16</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest steht,  
mit einer  $\alpha$ -Halogencarbonylverbindung der allgemeinen Formel (VIII)

30

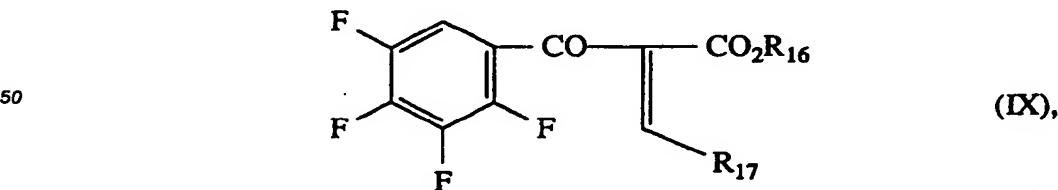


35

in welcher  
R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben  
und

40 X für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,  
in einem der oben aufgeführten Lösemitteln und Basen, vorzugsweise Dimethylformamid und Kaliumcarbonat, umsetzt,  
oder  
indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

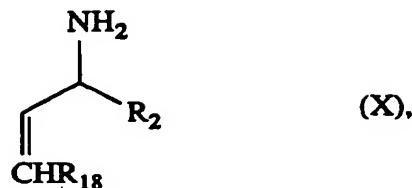
45



55

in welcher  
R<sup>16</sup> die oben angegebene Bedeutung hat und  
R<sup>17</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy steht,

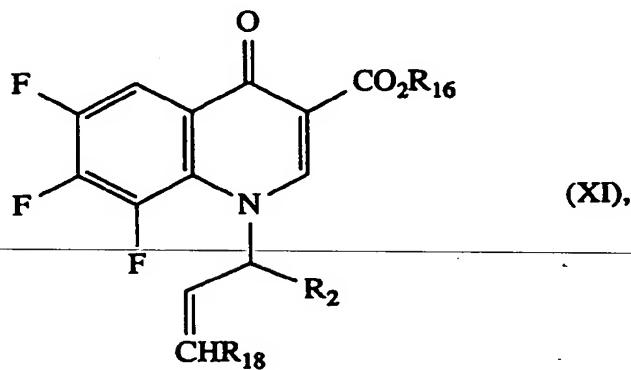
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



in welcher

R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung hat und  
R<sup>18</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht,

15 in inem der oben aufgeführten Lösungsmitteln, vorzugsweise Ethanol, und gegebenenfalls in Anwesenheit  
in r dort ebenfalls aufgeführten Aminbase, umsetzt und anschließend mit Dimethoxyethan und Natrium-  
ydrat in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



in welcher

35 R<sup>2</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>18</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
überführt,

anschließend durch Ozonolyse nach üblichen Methoden die Doppelbindung zur Carbonylfunktion spaltet,  
und in einem letzten Schritt die Cyclisierung wie oben beschrieben durchführt, und im Fall der oben unter  
R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> aufgeführten weiteren Substituenten diese nach üblichen Methoden variiert.

40 Die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (X) erfolgt in einem Temperaturbereich  
von -20 °C bis +30 °C, vorzugsweise von 0 °C bis Raumtemperatur, und Normaldruck.

Die Ozonolyse wird im allgemeinen bei -78 °C in einem Lösungsmittelgemisch Methanol/Methylenchlorid  
und unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

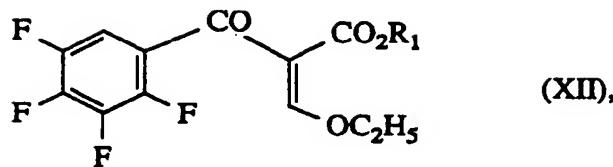
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IX) und (X) sind teilweise bekannt, oder können nach  
üblichen Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VII) und (VIII) sind an sich bekannt [vgl. hierzu EP 253 235  
A1] oder können nach üblicher Methode hergestellt werden.

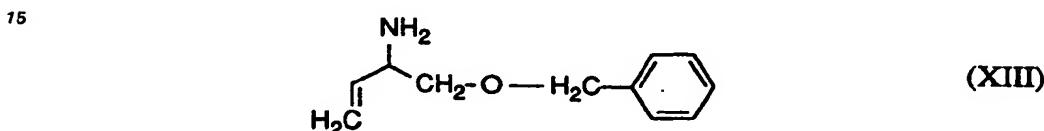
50 Ebenso sind die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) und (IIIa) bekannt, teilweise käuflich oder  
nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Aldehyde der allgemeinen Formel (IV) sind an sich bekannt oder können nach publizierten  
Methoden hergestellt werden [vgl. EP 253 235 A1].

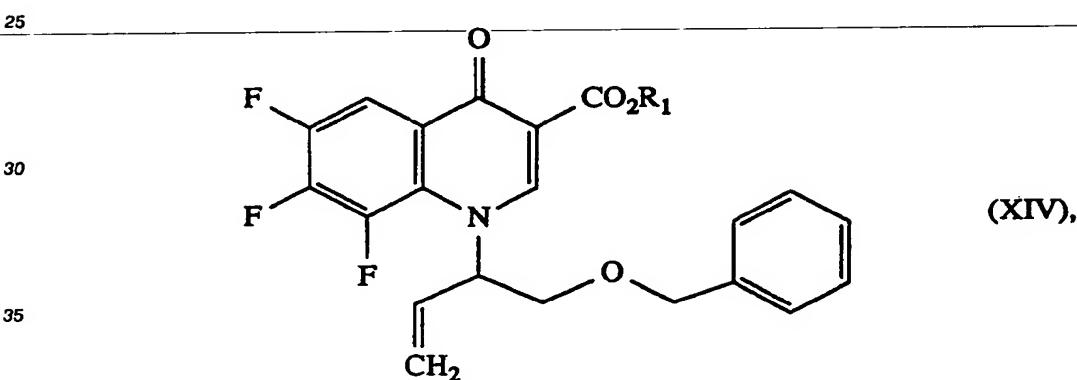
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind neu und können hergestellt werden, indem man  
55 Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



10 in welcher  
 $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,  
durch eine 2-Stufen-Umsetzung mit 3-Amino-4-berzyloxy-1-butén der Formel (XIII)



20 in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Ethanol, und anschließend mit Natriumhydrid in  
wasserfreiem Dimethoxyethan in die Verbindung der Formel (XIV)



40 in welcher  
 $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,  
überführt,  
und anschließend eine Ozonolyse durchführt.  
Die Ozonolyse wird im allgemeinen bei -78°C in einem Lösemittelgemisch Methanol/Methylenchlorid

45 und unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt.  
Die Verbindung der Formel (XIV) ist neu und kann nach den oben aufgeführten Verfahren hergestellt werden.  
Die Verbindungen der Formeln (XII) und (XIII) sind bekannt.  
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein weiteres nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkpektrum. Sie sind überraschenderweise geeignet zur Behandlung von virusinduzierten Erkrankungen.  
Ebenso können die Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (II) dieses Wirkpektrum aufweisen.  
Der Nachweis wurde in mit Hepatitis B Virus DNA transfizierten Hepatomzellen (HEP G2.2.15) geführt.  
Die Ergebnisse der unten aufgeführten Beispiele wurden zu dem in der folgend in Literaturangabe [Sells, M.A.; Chen, M.L., Acs, G., Proc. Natl. Acad. Sci. USA S. 1005 - 1009, Vol. 84 (1987) beschriebenen HBV-Testsystem ermittelt:  
Transfizierte Hepatomzellen (HEP G2.2.15) wurden mit verschiedenen Konzentrationen der jeweiligen Verbindung inkubiert. Durch Behandlung der transfizierten Hepatomzelllinie HEP G2.2.15 mit den erfin-

dungsgemäßen Verbindungen konnte die Reduktion der viruspezifischen HBV-DNA im Überstand sowie eine Reduktion des HBsAg Spiegels gezeigt werden. Es wurde weiter gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zu einer Reduktion der replikativen Intermediate der Hepatitisviren führen. Im Überstand der Zellkulturen wurde nach PEG Fällung der Gehalt an HBV-DNA bestimmt. Dies geschah unter Verwendung einer nicht radioaktiv markierten HBV genomischen DNA Probe [Pauly, P., 1982, Ph. D. Thesis, University of Göttingen, F.R.G.; Köchel et al., 1990, EMBL, Accession-Nr. X 51790]. Gleichzeitig erfolgte der Nachweis der Beeinflussung der HBsAg Bildung mittels eines kommerziell erhältlichen ELISA Tests. Die angegebenen IC<sub>50</sub>-Werte beziehen sich auf die Substratkonzentrationen, die unter den oben aufgeführten Testbedingungen eine 50%ige Hemmung der HBV-DNA Konzentration im Überstand bewirken.

10

Tabelle A

Bsp.Nr.	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	SI
I	0,5	~ 100
VIII	0,5	> 100
9	0,1	~ 20

16

20 Gleichzeitig erfolgte die Bestimmung des möglicherweise vorhandenen cytotoxischen Einflusses der erfindungsgemäßen Verbindungen mittels Kristallvioletfärbung bzw. über den Einbau von radioaktiv markiertem Thymidin in die zelluläre DNA.

25 Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf andere Zellen wurde durch Inkubation von HEL-, MEF-Zellen getestet. Es zeigte sich keine Beeinflussung der Vitalität dieser Zellen bis zu einer Konzentration von 250  $\mu$ M.

26 Als Indikationsgebiete für die erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen können beispielsweise genannt werden:

30 Die Behandlung von akuten und chronischen Virusinfektionen, die zu einer Hepatitis führen können, beispielsweise die Infektionen mit Hepatitisviren; ferner Virusinfektionen mit Herpesviren Typ 1, 2, Zytomegaloviren, Varicella-Zoster-Viren und HIV.

35 Besonders bevorzugt ist die Behandlung von chronischen Hepatitis-B Virusinfektionen und die Behandlung von akuter Hepatitis-B Virusinfektion.

36 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formeln (I) oder (II) enthalten oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen der Formeln (I) und (II) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

40 Die Wirkstoffe der Formeln (I) und (II) sollten in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmasse, vorhanden sein.

41 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formeln (I) und (II) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

42 Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

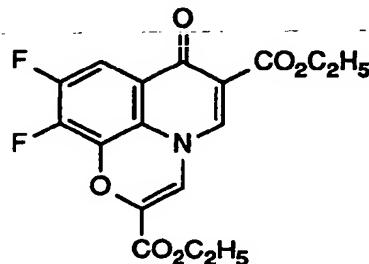
45 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

55

AusgangsverbindungenBeispiel I

5 9,10-Difluor-2-ethoxycarbonyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäureethylester

10



15

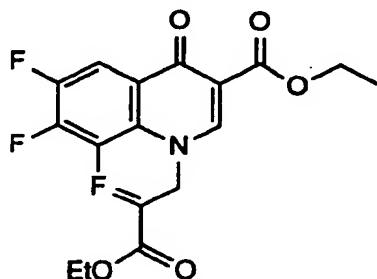
20 Methode [A]

Die Verbindung wird entweder nach den in EP-A-253 235 publizierten Verfahren hergestellt oder über die im folgenden aufgeführten Zwischenstufen a) und b).

25 Methode [B]

a) 6,7,8-Trifluoro-1-(2-ethoxycarbonyl-2-propenyl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäureethylester

30



35

40

Unter Argon erhitzt man 7 g (25,9 mmol) 6,7,8-Trifluor-4-hydroxy-3-chinolincarbonsäureethylester und 4,3 g (31,1 mmol)  $K_2CO_3$  in 60 ml DMF 30 Minuten auf 80 °C. Man entfernt das Heizbad und addiert 5 g (25,9 mmol) 2-(Brommethyl)-acrylsäureethylester in 20 ml DMF. Anschließend wird 4 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Feststoff abfiltriert und die Lösung eingeengt. Der Rückstand wird mit 1N HCl sauer gestellt, mehrfach mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert, über  $MgSO_4$  getrocknet und eingeengt. Dieses Rohprodukt wird mit dem abfiltrierten Feststoff vereinigt und chromatographisch an Kieselgel ( $CH_2Cl_2:MeOH:NH_3(aq)$  = 100:5:2) gereinigt. Nach Umkristallisation aus Essigester erhält man 5,54 g (56 % der Theorie) der Titelverbindung.

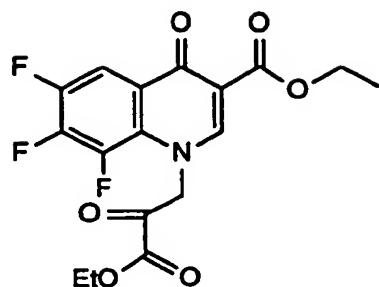
Schmelzpunkt: 188 °C.

50 b) 6,7,8-Trifluoro-1-(2-ethoxycarbonyl-2-oxo-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäureethylester

55

5

10



15 1 g (2,61 mmol) der Verbindung aus a) werden in 150 ml eines Gemisches (1:1) aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und  $\text{MeOH}$  gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wird Ozon bis zu Blaufärbung eingeleitet. Überschüssiges Ozon wird durch Sauerstoffgas vertrieben. Man vernetzt mit 5 ml Dimethylsulfid, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und lässt solange Röhren, bis keine Peroxide mehr nachweisbar sind. Man engt im Vakuum bis zur Trockne ein, kristallisiert aus Essigester um und erhält 0,785 g (78 % der Theorie) der Titelverbindung.

20 Schmelzpunkt:  $181^\circ\text{C}$ .

0,748 g (1,94 mmol) der Verbindung aus b) und 1,54 g (11,1 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  werden unter Argon mit 30 ml DMF versetzt. Nach 1 h werden 70 ml Wasser addiert und die Suspension 30 Minuten gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, zweimal mit Wasser und zweimal mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 0,62 g (88 % der Theorie) der Titelverbindung (Beispiel I).

25 Schmelzpunkt:  $245^\circ\text{C}$ .

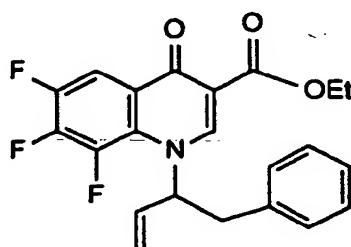
## Beispiel II

### 6,7,8-Trifluor-4-oxo-1-(4-phenyl-but-1-en-3-yl)-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure-ethylester

30

35

40



45 Zu einer Lösung von 4,57 g (14,3 mmol) 3-Ethoxy-2-(2,3,4,5-tetrafluorobenzoyl)-acrylsäureethylester in 20 ml Ethanol tropft man bei  $0^\circ\text{C}$  eine Lösung von 2,10 g (14,3 mmol) 3-Amino-4-phenyl-1-buten. Man röhrt 2 h bei Raumtemperatur, engt anschließend im Vakuum ein und trocknet im Hochvakuum. Der Rückstand wird in 20 ml wasserfreiem Dimethoxyethan gelöst und bei  $0^\circ\text{C}$  zu einer Suspension von 602 mg (80 Gew.-%, 20 mmol) Natriumhydrid in 50 ml wasserfreiem Dimethoxyethan getropft. Man röhrt 1 h bei  $0^\circ\text{C}$ , versetzt mit 4,5 ml Eisessig und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird zwischen Methylenechlorid und Wasser verteilt. Man trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, engt ein und chromatographiert an Kieselgel mit Toluol/Essigester.

50 Ausbeute: 3,63 g (63 %).

55

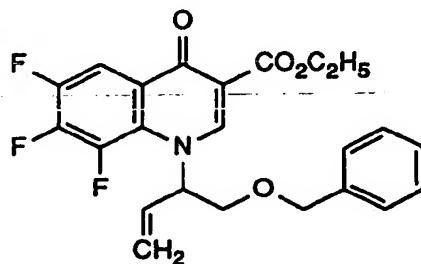
Beispiel III

1-(1-Benzyl-1-buten-3-yl)-6,7,8-trifluor-4-chinolon-3-carbonsäure-ethylester

5

10

15



Zu einer Lösung von 26,25 g (82 mmol) 3-Ethoxy-2-(2,3,4,5-tetrafluorbenzoyl)-acrylsäureethylester in 105 ml Ethanol gibt man bei 0°C eine Lösung von 14,5 g (82 mmol) 3-Amino-4-benzyl-1-buten. Man röhrt 2 h bei Raumtemperatur, engt anschließend im Vakuum ein und trocknet im Hochvakuum. Der Rückstand wird in 200 ml wasserfreiem Dimethoxyethan gelöst und bei 0°C zu einer Suspension von 2,93 g (97 mmol) Natriumhydrid (80%ig in Öl) in 235 ml wasserfreiem Dimethoxyethan getropft. Man röhrt 1 h bei 0°C, versetzt mit 22 ml Eisessig und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird zwischen Methylenechlorid und Wasser verteilt. Man trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, engt ein und chromatographiert an Kieselgel mit Toluol/Essigester.

Ausbeute: 15g (42 %)

Schmelzpunkt: 61-63 °C.

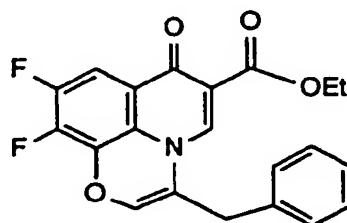
Beispiel IV

30

3-Benzyl-9,10-difluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäureethylester

35

40



55

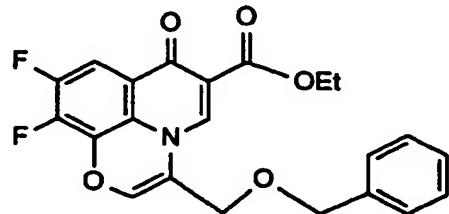
In eine Lösung von 3,6 g (9,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel II in 80 ml Methanol und 20 ml Methylenechlorid leitet man bei -78°C Ozon bis zur beginnenden Blaufärbung. Überschüssiges Ozon wird mit Stickstoff vertrieben. Man gibt 7,1 ml Dimethylsulfid bei -78°C zu und lässt auf Raumtemperatur kommen. Man engt im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in 50 ml wasserfreiem DMF auf und versetzt mit 1,25 g (9,0 mmol) Kaliumcarbonat. Nach 1 h bei Raumtemperatur fügt man 5 ml Eisessig sowie anschließend 500 ml Wasser, saugt den ausgefallenen Niederschlag ab und trocknet im Hochvakuum.

50 Ausbeute: 3,3 g (95 %); Schmelzpunkt: &gt;260 °C.

Beispiel V

3-Benzyl-9,10-difluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-d][1,4]benzoxazin-6-carbonsäureethylester

5



10

15

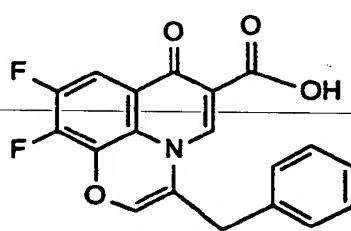
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels IV wird die Titelverbindung durch Einsatz der Verbindung aus Beispiel III hergestellt.

Ausbeute: 45 %.

20 Beispiel VI

3-Benzyl-9,10-difluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-d][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure

25



30

35

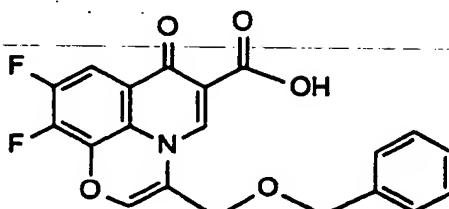
3,3 g (8,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV, 47 ml Eisessig, 41 ml Wasser und 1 ml konzentrierte Schwefelsäure werden zusammen 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser, saugt den ausgefallenen Niederschlag ab und trocknet ihn im Hochvakuum.

Ausbeute: 2,5 g (81 %); Schmelzpunkt: &gt;260 °C.

40 Beispiel VII

3-Benzyl-9,10-difluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-d][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure

45



50

55

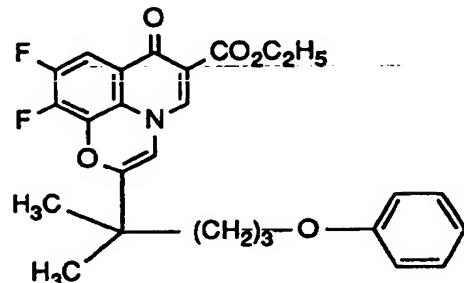
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels VI wird durch Umsetzung der Verbindung aus Beispiel V die Titelverbindung hergestellt.

Ausbeute: 77 %; Schmelzpunkt: 168-170 °C.

Beispiel VIII

9,10-Difluor-2-(2-methyl-5-phenoxy-2-pentyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäureethylester

5



10

15

20 Unter Argon werden 2 g (7,38 mmol) 6,7,8-Trifluor-4-hydroxy-3-chinoloncarbonsäureethylester in 20 ml abs. DMF suspendiert. Es werden 2,55 g (18,44 mmol)  $K_2CO_3$  und 3,76 g (14,75 mmol) 1-Chlor-3,3-dimethyl-6-phenoxy-2-hexanon in 20 ml abs. DMF zugegeben und 6 h auf 80 °C erhitzt. Es wurden weitere 1,8 g (7,38 mmol) Chlorketon addiert und weitere 14 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Ansatz auf 400 ml Wasser gegeben und mit 1N HCl angesäuert. Man extrahiert mehrmals mit  $CH_2Cl_2$ , wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über  $Na_2SO_4$  und engt ein. Man löst in wenig  $CH_2Cl_2$ :MeOH = 100:3 und reinigt über eine Kieselgelsäule (gleiches Laufmittel).

25 Ausbeute: 1,15 g (34 % der Theorie); Schmelzpunkt: 96 °C.

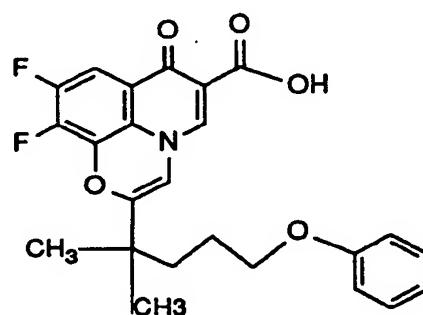
30

2-(1,1-Dimethyl-4-phenoxybutyl)-9,10-difluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure

35

40

45



55

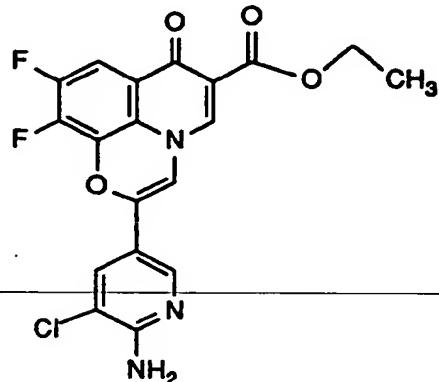
50 1,1 g (2,34 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII werden in einem Gemisch aus 1,5 ml  $H_2SO_4$ , 12 ml  $H_2O$  und 18 ml Essigsäure suspendiert und erhitzt 4 h auf 120 °C. Man lässt abkühlen, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet im Hochvakuum. Man erhält 0,89 g (86 % der Theorie) der Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 212 °C.

Beispiel X

## 9,10-Difluor-2-(2-amino-3-chloro-5-pyridyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure

5



10

15

20

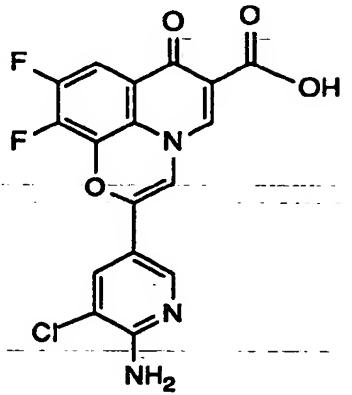
Unter Argon gibt man zu 2 g (7,38 mmol) 6,7,8-Trifluor-4-hydroxy-3-chinoloncarbonsäureethylester in 20 ml abs. DMF 1,55 g (18,44 mmol)  $K_2CO_3$ . Dazu addiert man eine Lösung von 3,7 g (14,75 mmol) 1-Brom-2-(2-amino-3-chloro-5-pyridyl)-2-ethanon in 20 ml abs. DMF und erhitzt 8 h auf 90 °C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Feststoff mit Wasser verröhrt und abgesaugt. Der Rückstand wird mit Aceton aufgenommen und eingengeengt bis zur Kristallbildung. Das Rohprodukt wird abgesaugt und an Kieselgel (Laufmittel  $CH_2Cl_2:MeOH = 100:5$ ) gereinigt. Man erhält 2,58 g (83 % der Theorie) der Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 200 °C (Zersetzung).

Beispiel XI

## 9,10-Difluor-2-(2-amino-3-chloro-5-pyridyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure

35



40

45

50

Zu 2,5 g (5,96 mmol) der Verbindung aus Beispiel X gibt man 12 ml Essigsäure, 8 ml Wasser und 3 ml  $H_2SO_4$ . Die Suspension wird 2 h auf 120 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, der Feststoff abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Das Produkt wird im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 702 mg (30 % der Theorie) der Titelverbindung.

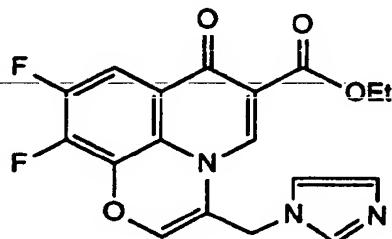
Schmelzpunkt: >230 °C.

Beispiel XII

3-(1-Imidazolylmethyl)-9,10-difluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäureethylester

5

10



15

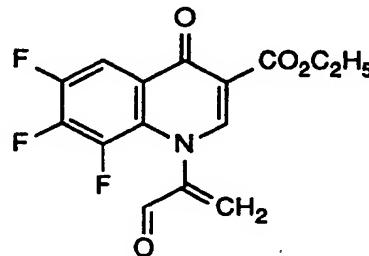
Zu 3,23 g (9,94 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIII und 1,37 g (9,94 mmol)  $K_2CO_3$  in 30 ml DMF gibt man 1,35 g (19,89 mmol) Imidazol und röhrt 2,5 h bei Raumtemperatur. Man versetzt mit Wasser, saugt das Produkt ab, wäscht mit Wasser und Petrolether nach und trocknet im Hochvakuum. Man erhält 3,41 g (92 % der Theorie) der Titelverbindung.

Beispiel XIII

25 6,7,8-Trifluor-1-(2-oxo-1-methylen-ethyl)-4-chinolon-3-carbonsäure-ethylester

30

35



40 In eine Lösung von 30,85 g (71,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel III in 640 ml Methanol und 160 ml Methylenchlorid leitet man bei -78°C Ozon bis zur Blaufärbung ein. Überschüssiges Ozon wird mit Stickstoff bei -78°C vertrieben. Man fügt 57 ml Dimethylsulfid zu, lässt auf Raumtemperatur kommen und röhrt über Nacht bei dieser Temperatur. Nach dem Einengen im Vakuum chromatographiert man an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol.

45 Ausbeute: 22,1 g (97%)  
Schmelzpunkt: 185-187 °C.

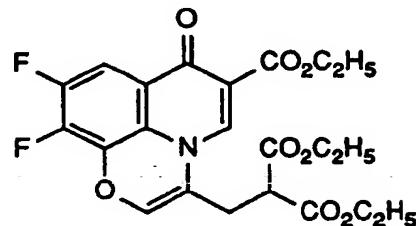
50

55

Beispiel XIV

2-Ethoxycarbonyl-3-(9,10-difluor-6-ethoxycarbonyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-[1,4]benzoxazin3-yl)-propionsäure-ethylester

5

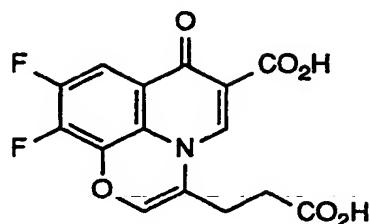


Zu einer Suspension von 329 mg (10,9 mmol) Natriumhydrid (80%ig in Öl) in 55 ml wasseifreiem DMF gibt man 1,75 g (10,9 mmol) Malonsäure-diethylester. Sobald eine klare Lösung entstanden ist, fügt man 20 3,55 g (10,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIII zu und röhrt 4 h bei Raumtemperatur. Man fügt 5,5 ml Eisessig und 500 ml Wasser zu, verröhrt den entstandenen Niederschlag über Nacht, saugt ab und wäscht mit Wasser. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Methylchlorid/Methanol erhält man 3,44 g (68%) der Titelverbindung.

Beispiel XV

3-(6-Carboxy-9,10-difluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-[1,4]benzoxazin-3-yl)-propionsäure

30



40 400 mg (0,86 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIV werden in 12 ml Eisessig, 10 ml Wasser und 1 ml Schwefelsäure 4-h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 100 ml Wasser, saugt den entstandenen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Hochvakuum.  
Ausbeute: 271 mg (94%)  
Schmelzpunkt: 252-254 °C.

45

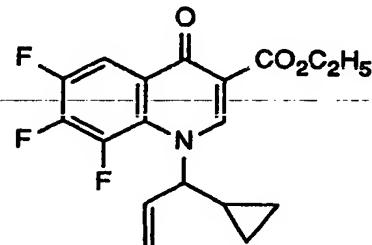
50

55

### Beispiel XVI

## 1-(1-Cyclopropyl-2-propenyl)-6,7,8-trifluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure-ethyl ester

5



10

15

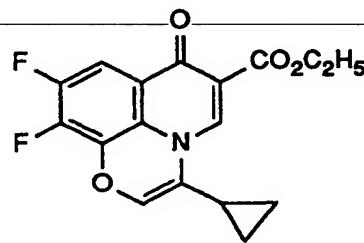
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels III aus 1-Amino-1-cyclopropyl-2-propen hergestellt.

## 20 Beispiel XVII

### 3-Cyclopropyl-9,10-difluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure-ethylester

-25

30



35

Die Verbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels IV aus der Verbindung des Beispiels XVI hergestellt.

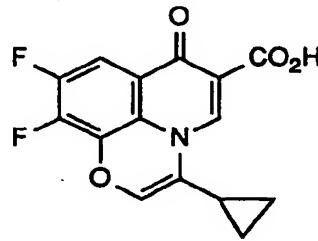
### Beispiel XVIII

40

### 3-Cyclopropyl-9,10-difluor-7-oxo-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure

45

50

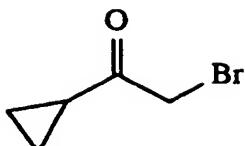


55 Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels VI aus der Verbindung des Beispiels XVII hergestellt.

Beispiel XIX

## Brommethylcyclopropylketon

5



10

10,5 g (0,125 mol) Cyclopropylmethylketon werden in 100 ml Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt.  
 15 Man addiert in einer Portion 19,95 g (0,125 mol) Brom und röhrt bei +10 °C weiter, bis sich die Lösung fast vollständig entfärbt hat. Man erwärmt auf Raumtemperatur, röhrt weitere 30 min und setzt 40 ml H<sub>2</sub>O zu. Man röhrt nochmals 15 min und gibt den Ansatz auf 120 ml H<sub>2</sub>O. Man extrahiert viermal mit je 100 ml Eth r. Die organischen Phasen werden vereinigt und zweimal mit 10 %iger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Man wäscht anschließend mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über MgSO<sub>4</sub> und engt am Vakuum ein.

20 Das bräunliche Rohprodukt wird destilliert und man erhält 12,2 g (60 % der Theorie) der Titelverbindung.

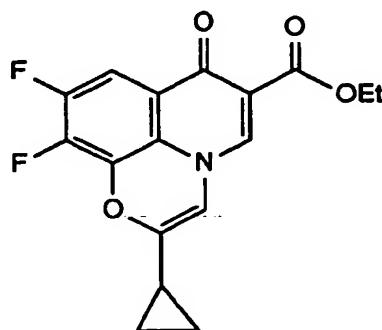
K<sub>p</sub><sub>12mm</sub> = 80-90 °C.

Beispiel XX

25

## 2-Cyclopropyl-9,10-difluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäureethylester

30



35

40

Unter Argon werden 5 g (18,4 mmol) 6,7,8-Trifluor-4-hydroxy-3-chinolin-carbonsäureethylester in 100 ml abs. DMF suspendiert. Man gibt 6,37 g (46,1 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 6,0 g (36,9 mmol) Brommethylcyclopropylketon zu und erwärmt 12 h auf 90 °C. Man destilliert das DMF im Vakuum ab. Der Rückstand wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und dreimal mit je 150 ml 1N-HCl gewaschen. Die organische Phase wird mit H<sub>2</sub>O neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH: NH<sub>3</sub>(aq) = 100:2:1) gereinigt. Man nimmt mit Toluol auf und filtriert. Nach erneutem Einengen wird aus Essigester umkristallisiert und man erhält 2,1 g (34 % der Theorie) der Titelverbindung.  
 50 Schmelzpunkt: 212 °C.

55

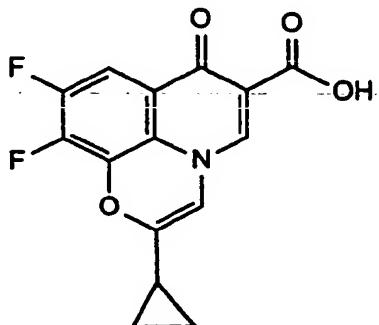
Beispiel XXI

2-Cyclopropyl-9,10-difluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure

5

10

15



20 200 mg (0,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel XX werden mit 72 mg (3 mmol) LiOH und einem Gemisch aus 3 ml THF und 1 ml H<sub>2</sub>O versetzt und 90 min bei 40 °C gerührt. Man stellt mit HCl auf pH 1, kühlt auf 0 °C und saugt ab. Der Rückstand wird mit H<sub>2</sub>O neutral gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 130 mg (71 % der Theorie) der Titelverbindung.  
 Schmelzpunkt: >230 °C.

25

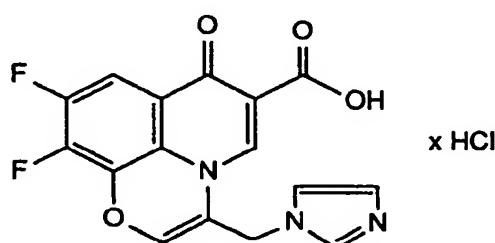
Beispiel XXII

3-(1-Imidazolylmethyl)-9,10-difluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure-hydrochlorid

30

35

40



50

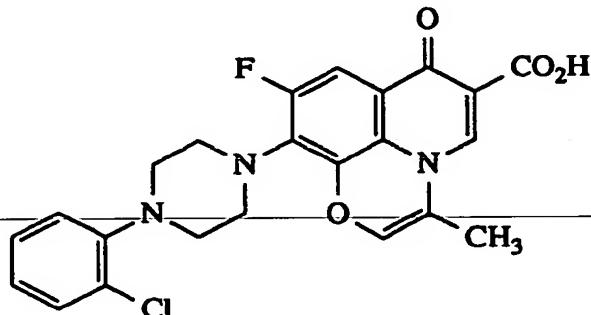
55

Zu 3,41 g (9,13 mmol) der Verbindung aus Beispiel XII gibt man 340 ml 2N HCl und erhitzt 4 h unter Rückfluß. Man filtriert heiß, lässt die Lösung abkühlen, saugt die gebildeten Kristalle ab und trocknet im Hochvakuum.

45 Man erhält so 2,92 g (84 % der Theorie) der Titelverbindung.

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

5 9-Fluor-3-methyl-10-(4-(2-chlorphenyl)piperazin-1-yl)7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-[1,4]benzoxazin-6-carbonsäure



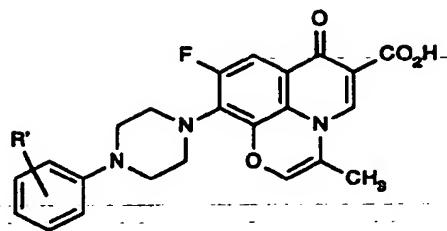
300 mg (1,075 mmol) 9,10-Difluor-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure werden in 8 ml DMSO suspendiert und mit 520 mg (3,23 mmol) N-(2-Chlorphenyl)piperazin versetzt und 2 h bei 100 °C erhitzt. Das Lösemittel wird im Kugelrohrvakuum entfernt (Badtemperatur 80 °C), der Rückstand 25 mit Ether verrührt, abgesaugt und der Feststoff anschließend mit Isopropanol verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute 322 mg (95% der Theorie); F: >265 °C.

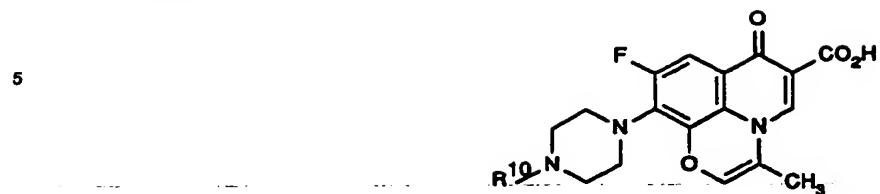
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 werden die in Tabellen 1 und 2 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

30

Tabelle 1:



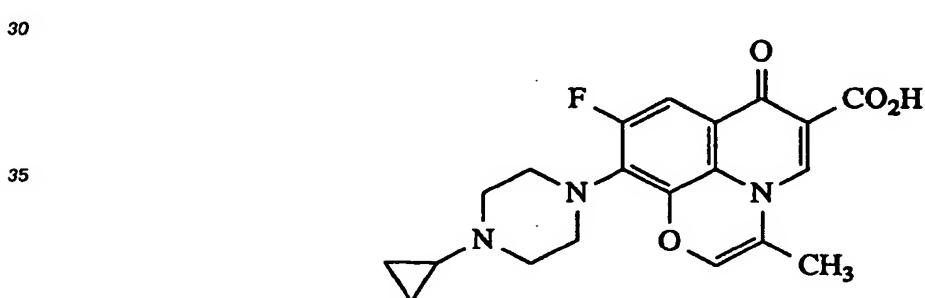
45	Bsp.-Nr.	R'	F°C	Ausbeute (% d.Th.)
	2	m-OCH <sub>3</sub>	237	57
50	3	o-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	280	56
	4	o-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	268	74
	5	p-F	260	85
55	6	H	224	72

Tabelle 2:

	Bsp.-Nr.	R <sup>10</sup>	F°C	Ausbeute (% d.Th.)
15	7		Zers.	45
20	8		273	55

Beispiel 9

10-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-9-fluor-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido-[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure



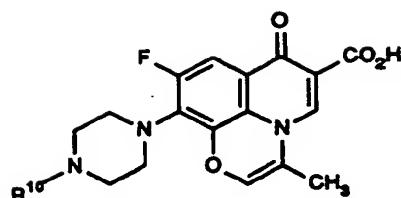
45 300 mg (1,075 mmol) 9,10-Difluor-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure werden in 8 ml DMSO suspendiert, mit 139,8 mg (1,075 mmol) 1-Cyclopropylpiperazin und 240,8 mg (2,15 mmol) DABCO versetzt und 1 h bei 100 °C erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung wird das Lösemittel im Kugelrohrvakuum abdestilliert, der Rückstand mit Isopropanol aufgeschlämmt und der Feststoff abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 398 mg (78% der Theorie) als Feststoff; F: >265 °C.

50 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 9 werden die in den Tabellen 3,4 und 5 aufgeführten Verbindungen erhalten:

Tabelle 3:

5



10

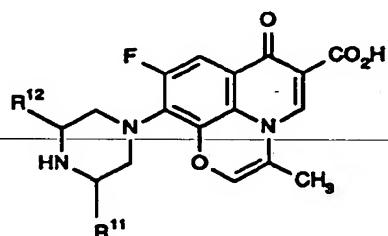
15

Bsp.-Nr.	R <sup>10</sup>	F°C	Ausbeute (% d.Th.)
10	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	255	87

20

Tabelle 4:

25



30

35

Bsp.-Nr.	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	F°C	Ausbeute (% d.Th.)
11	H	-CH <sub>2</sub> -OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Zers.	50
12	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	183	95
13	H	-H <sub>2</sub> C-N()	Zers.	22

45

50

55

Tabelle 5:

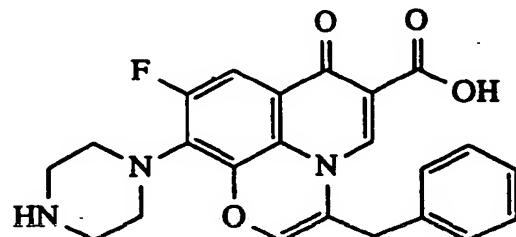
		<chem>CC(=O)c1cc2c(F)c(OCC=O)c1[n+]2R</chem>		
	Bsp.-Nr.	$R^4$	$^{\circ}\text{C}$	Ausbeute (% d.Th.)
5	14		210	91
10	15		195	93
15	16		Zers.	47
20	17		>265	64
25	18		>265	95
30	19		>265	78
35				
40				
45				
50				
55				

Beispiel 20

3-Benzyl-9-fluor-7-oxo-10-(1-piperazinyl)-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure

5

10



15

355 mg (1,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI, 5 ml DMSO, 1,7 ml Diisopropylethylamin (10 mmol) und 172 mg (2,0 mmol) Piperazin werden 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Ether und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab.

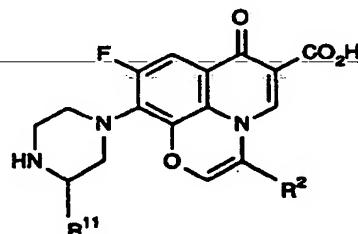
20 Ausbeute: 290 mg (69%); Schmelzpunkt: 169 °C (Zers.).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 20 werden die in Tabelle 6 aufgeführten Verbindungen hergestellt.

25

Tabelle 6:

30



35

Bsp.-Nr.	R <sup>2</sup>	R <sup>11</sup>	F°C	Ausbeute (% der Theorie)
21	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	248-250 (Zers.)	36
22	-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	228-230 (Zers.)	63
23	-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	186 (Zers.)	44

40

45

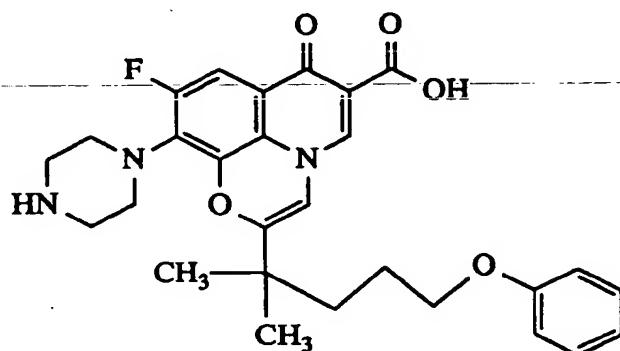
50

55

Beispiel 24

2-(1,1-Dimethyl-4-phenoxy-butyl)-9-fluor-10-piperazinyl-7-oxo-7H-pyrido-[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure

5



10

15

20

Unter Argon werden 0,2 g (0,453 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX in 2 ml absolutem DMF suspendiert. Man gibt 0,11 g (0,906 mmol) Diisopropylethylamin und 0,12 g (1,36 mmol) Piperazin zu und erhitzt 4 h auf 120 °C.

Man destilliert das Lösungsmittel ab, versetzt den Rückstand mit Ether und saugt das Produkt ab. Man wäscht mit Wasser und trocknet im Hochvakuum.

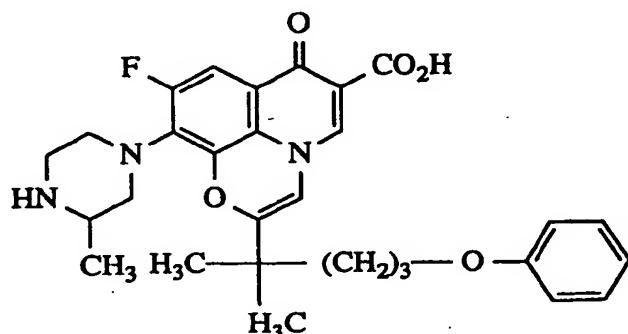
Beispiel 25

9-Fluor-2-(1,1-dimethyl-4-phenoxy-butyl)-10-(3-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure

35

40

45

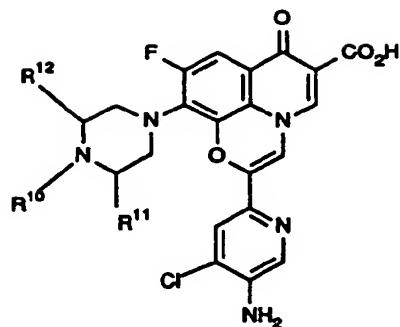


55

In Analogie zu Beispiel 24 wird die Titelverbindung mit 2-Methylpiperazin hergestellt.

Die in Tabelle 7 aufgeführten Beispiele werden in Analogie zu den dort angegebenen Verbindungen hergestellt:

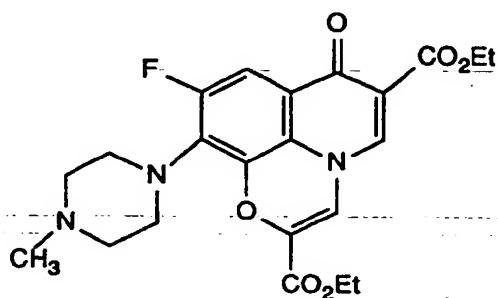
Tabelle 7:



Bsp.-Nr.	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	F°C	Ausbeute (% d. Th.)	in Analogie zu Beispiel
26	-CH <sub>3</sub>	H	H	>230	60	24
27	H	-CH <sub>3</sub>	H	>230	67	24
28	H	H	H	>230	59	24
29	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	>230	40	24

## Beispiel 30

9-Fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2-d][1,4]benzoxazin-2,7-dicarbonsäureethylester



45

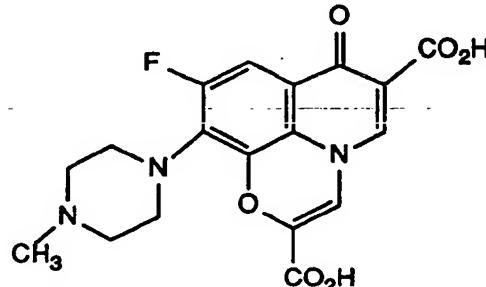
0,5 g (1,37 mmol) der Verbindung aus Beispiel I, 0,41 g (4,1 mmol) N-Methylpiperazin und 0,35 g (2,74 mmol) Hünigbase werden mit 15 ml DMSO versetzt und unter Argon 4 h bei 120 °C gerührt. Man engt im Vakuum ein und reinigt das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub>(aq) = 50 100:2,5:1). Man erhält 0,116 g (19 % der Theorie) der gewünschten Verbindung.  
Schmelzpunkt: 168-170 °C.

55

Beispiel 31

9-Fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-2,7-dicarbonsäure

5



10

15

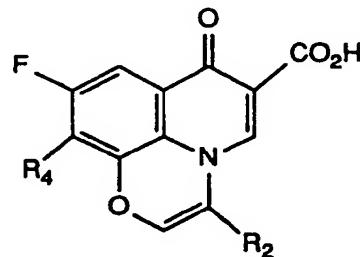
104 mg (0,233 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30 werden in 5 ml eines HOAc/H<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Gemisches (12:8:1) 12 Stunden auf 120 °C erhitzt. Man saugt den Feststoff ab und trocknet im Hochvakuum. Man erhält so 52 mg (57 % der Theorie) der Titelverbindung.

20 Schmelzpunkt: >230 °C.

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d6): 8,95 (s 1H); 7,97 (s 1H); 7,49 (d J = 11,5; 1H); 3,7-3,0 (m, 8H); 2,85 (s 3H).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 20 werden die in Tabelle 8 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

25

Tabelle 8:

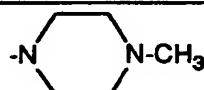
30

35

Bsp.Nr.R<sup>4</sup>R<sup>2</sup>

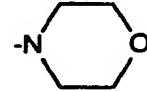
40

32

-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

45

33

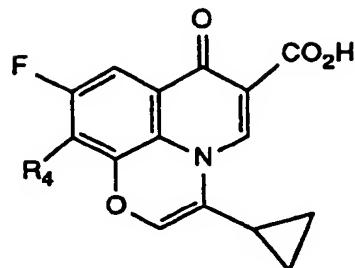
-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

50

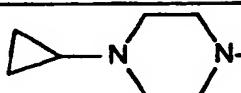
Die in Tabelle 9 aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 20 aus der Verbindung des Beispiels XVIII hergestellt.

55

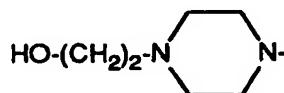
Tabelle 9:

Bsp.Nr.R<sup>4</sup>

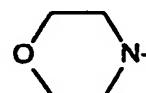
35



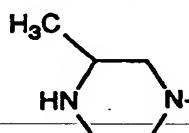
36



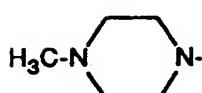
37



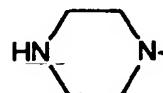
38



39

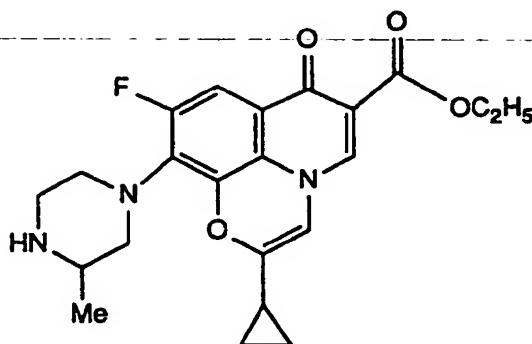


40

40 Beispiel 41

2-Cyclopropyl-9-fluor-10-(3-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäureethylester

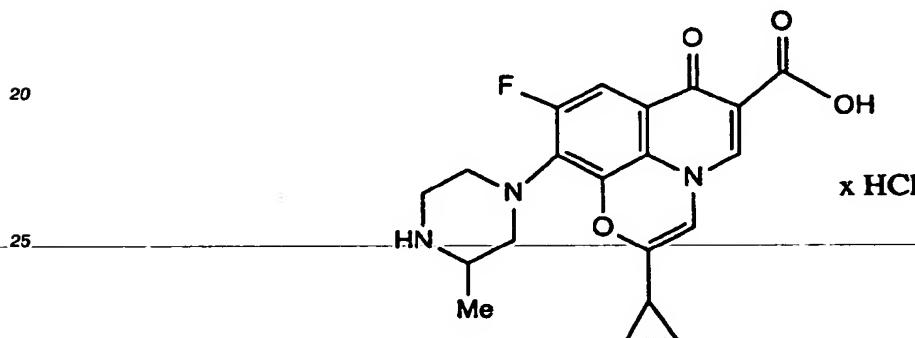
45



Unter Argon werden 0,5 g (1,5 mmol) 2-Cyclopropyl-9,10-difluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäureethylester in 10 ml abs. DMSO suspendiert. Man addiert 0,364 g (3 mmol) Diisopropylethylamin und 0,451 g (4,5 mmol) 2-Methylpiperazin und erhitzt 6h auf 120 °C.  
 Man kühl ab und zieht am Rotationsverdampfer DMSO ab. Der Rückstand wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit gesättigter NaCl-Lösung geschüttelt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub>(aq) = 100:2,5:1) gereinigt und liefert 300 mg (48 % der Theorie) der Titelverbindung.  
 5 Schmelzpunkt: amorph  
 10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8,06 (s; 1H); 7,57 (d J = 12,3; 1H); 6,05 (s; 1H); 4,36 (q J = 7; 2H); 3,2-2,7 (m); 1,52 (m; 1H); 1,39 (tr J = 7; 3H); 1,07 (d J = 6; 3H); 0,90 (m; 4H).

#### Beispiel 42

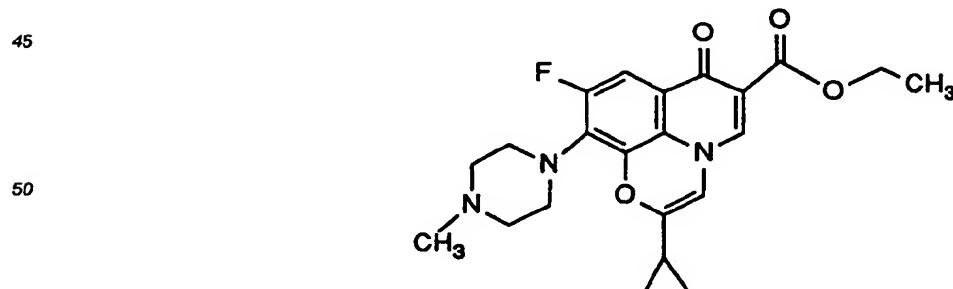
2-Cyclopropyl-9-fluor-10-(3-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäurehydrochlorid  
 15



180 mg (0,43 mmol) der Verbindung aus Beispiel 41 werden in einem Gemisch aus 6 ml THF und 2 ml H<sub>2</sub>O gelöst, mit 52 mg (2,17 mmol) LiOH versetzt und 6 h bei 40 °C gerührt. Unter Eisbadkühlung wird auf pH 1 gestellt und der Niederschlag nach 30 min abgesaugt. Man wäscht mit kaltem Wasser neutral und trocknet im Hochvakuum. Man erhält 92 mg (55 % der Theorie) der gelben Titelverbindung.  
 35 Schmelzpunkt: >230 °C.

#### Beispiel 43

40 2-Cyclopropyl-9-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäureethylester



Analog zur Herstellung von Beispiel 41 erhält man in 52 % der Theorie die Titelverbindung.  
 Schmelzpunkt: 130 °C.

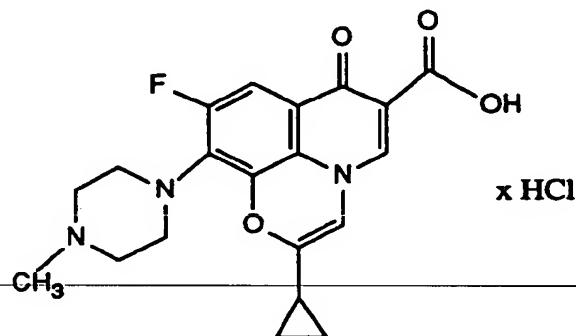
Beispiel 44

2-Cyclopropyl-9-fluor-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazin-6-carbonsäurehydrochlorid

5

10

16



20

238 mg (0.58 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43 werden in 5 ml eines  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ -Gemisches (12:8:1) gelöst und 4 Stunden auf 100 °C erhitzt. Man entfernt das Lösungsmittel weitgehend, versetzt mit 1 ml konz. HCl und addiert 50 ml Ethanol. Man lässt über Nacht röhren und saugt in der Kälte ab. Das 95 %ige Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} = 100:25:4$ ) gereinigt und erneut ins Hydrochlorid (siehe oben) überführt. Man trocknet im Hochvakuum und erhält 76 mg (32 % der Theorie) der Titelverbindung.

Schmelzpunkt: >230 °C.

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 20 werden die in Tabelle 10 aufgeführten Beispiele hergestellt:

30

35

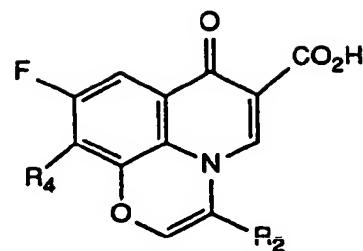
40

45

50

55

Tabelle 10:

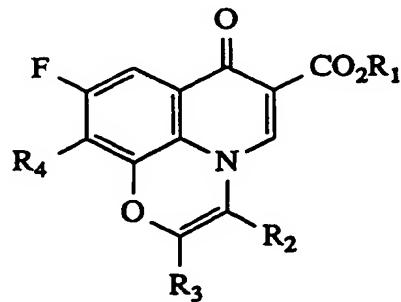


10

Bsp.Nr.	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>
45	-N(cyclohexyl)NH	-H <sub>2</sub> C-N(=C)N
46	-N(cyclohexyl)N-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -N(=C)N
47	-N(cyclohexyl)NH-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -N(=C)N
48	-N(cyclopentyl)O	-CH <sub>2</sub> -N(=C)N
49	-N(cyclohexyl)N-cyclopropyl	-CH <sub>2</sub> -N(=C)N
50	-N(cyclohexyl)N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> -N(=C)N

## 40 Patentansprüche

## 1. 9-Fluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel



55 in welcher

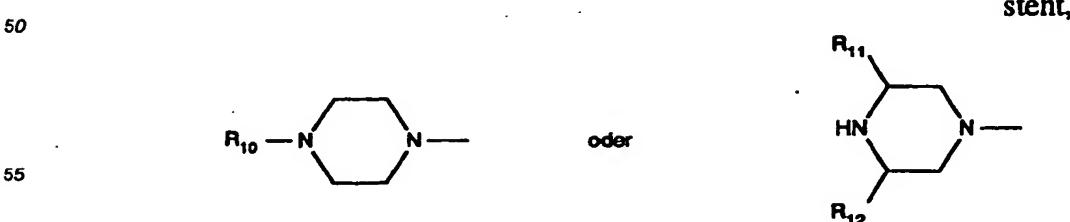
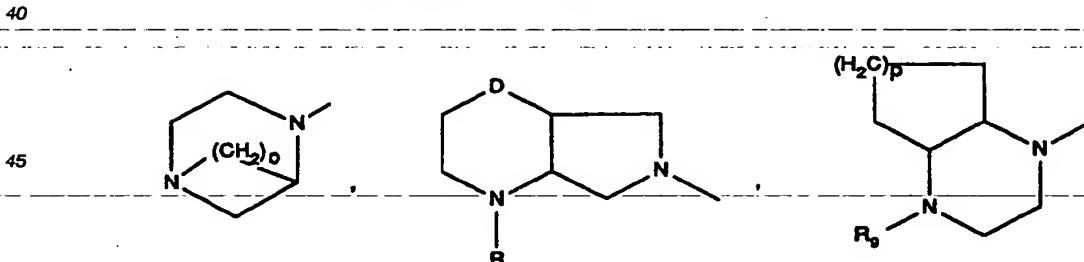
R<sup>1</sup>

für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffato-

men steht,  
 5 R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Formyl, Methyl, Benzyl, p-Cl-Benzyl, Carboxy oder für die -CONH<sub>2</sub>-Gruppe steht, oder  
 für geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder  
 für geradkettiges oder verzweigtes, durch Carboxy, Benzyloxy, Imidazolyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder  
 für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht,  
 10 R<sup>3</sup> für Wasserstoff,  
 für Carboxy oder  
 für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht,  
 für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, oder  
 16 für geradkettiges oder verzweigtes, durch Carboxy, Phenoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, oder  
 für Biphenyl oder für einen Rest der Formel



25 steht,  
 worin  
 A ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,  
 30 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
 R<sup>7</sup> Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
 n eine Zahl 1,2 oder 3 bedeutet,  
 und  
 35 B geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Wasserstoff bedeutet,  
 R<sup>4</sup> für Halogen oder über N-gebundenes Imidazolyl oder 1,4-Diazacycloheptanyl steht, oder  
 für einen Rest der Formel

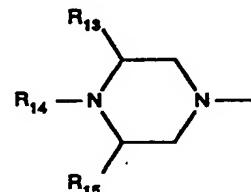


worin

o eine Zahl 2 oder 3 bedeutet,  
 p eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,  
 D die  $-\text{CH}_2$ -Gruppe oder in Sauerstoffatom b bedeutet,  
 5  $\text{R}^8$  und  $\text{R}^9$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,  
 $\text{R}^{10}$  Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Perfluoralkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

 $\text{R}^{12}$  geradkettiges oder verzweigtes, durch Hydroxy, Benzyloxy, Phenoxy oder Morpholino substituiertes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,und im Fall, daß  $\text{R}^3$  nicht Wasserstoff bedeutet, wenn  $\text{R}^2$  für Wasserstoff oder Methyl steht,15  $\text{R}^4$  außerdem für Morpholino oder für einen Rest der Formel

steht,

worin

 $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$  und  $\text{R}^{15}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxyethyl, Methyl oder Ethyl bedeuten,

30 und deren Hydrate und Salze.

## 2. 9-Fluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure-Derivate gemäß Anspruch 1, in welcher

35  $\text{R}^1$  für Wasserstoff, oder  
 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,  
 $\text{R}^2$  für Wasserstoff, Formyl, Methyl, Benzyl, p-Cl-Benzyl, Carboxy oder  
 für die  $-\text{CONH}_2$ -Gruppe steht, oder  
 für geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder

40 für geradkettiges oder verzweigtes, durch Carboxy, Benzyloxy, Imidazolyl, Methoxy carbonyl, Ethoxycarbonyl oder Propoxycarbonyl substituiertes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder  
 für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,  
 $\text{R}^3$  für Wasserstoff,  
 für Carboxy, oder  
 für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,  
 für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder  
 für geradkettiges oder verzweigtes, durch Carboxy, Phenoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, oder  
 für Biphenyl oder für einen Rest der Formel

55



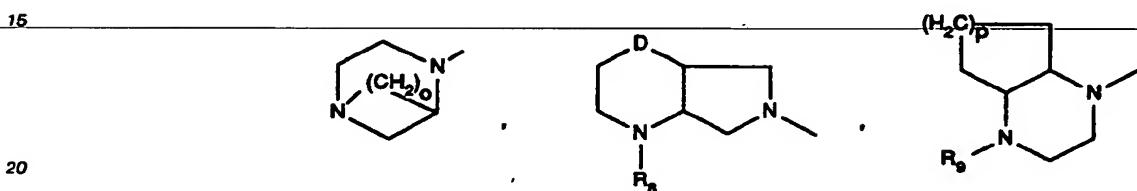
steht,  
worin

5      A      ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe b deutet,  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>      gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes  
Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

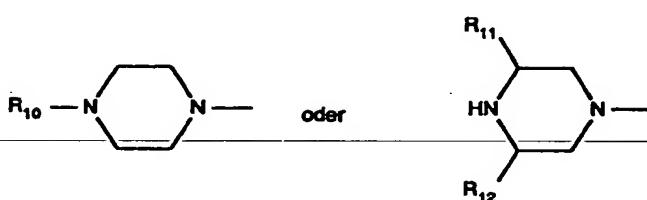
R<sup>7</sup>      Wasserstoff, Fluor, Chlor, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder  
Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
n      eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,  
und

10     B      geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Wasserstoff  
bedeutet,

R<sup>4</sup>      für Fluor oder über N-gebundenes Imidazolyl oder 1,4-Diazacycloheptanyl steht, oder  
für einen Rest der Formel



steht,



worin

o      eine Zahl 2 oder 3 bedeutet,  
p      eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,  
35     D      die -CH<sub>2</sub>-Gruppe oder ein Sauerstoffatom bedeutet,  
R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup>      gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,  
R<sup>10</sup>      Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet, oder geradkettiges oder ver-  
zweigtes Perfluoralkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder  
Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder  
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffato-  
men substituiert sind,  
40     R<sup>11</sup>      Wasserstoff oder Methyl bedeutet,  
R<sup>12</sup>      geradkettiges oder verzweigtes, durch Hydroxy, Benzyloxy, Phenoxy oder Morpholino  
substituiertes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
45     und im Fall, daß R<sup>3</sup> nicht Wasserstoff bedeutet, wenn R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,  
R<sup>4</sup>      außerdem für Morpholino oder für einen Rest der Formel



steht,

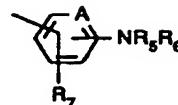
5      3. 9-Fluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure-Derivate gemäß Anspruch 1,  
in welcher

10     R<sup>1</sup>      für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-  
                  atomen steht,  
                  für Wasserstoff, Formyl, Methyl, Benzyl, p-Cl-Benzyl, Carboxy oder  
                  für die -CONH<sub>2</sub>-Gruppe steht,  
                  für Vinyl, Allyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl steht,  
                  für geradkettiges oder verzweigtes, durch Carboxy, Benzyloxy, Imidazolyl, Methox-  
                  ycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen  
                  steht, oder

15     R<sup>2</sup>      für Cyclopropyl oder Cyclopentyl steht,  
                  für Wasserstoff, oder  
                  für Carboxy, oder  
                  für Cyclopropyl oder Cyclopentyl steht oder  
                  für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen  
                  steht, oder

20     R<sup>3</sup>      für geradkettiges oder verzweigtes, durch Carboxy, Phenoxy oder durch geradkettiges  
                  oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiertes Alkyl  
                  mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder  
                  für einen Rest der Formel

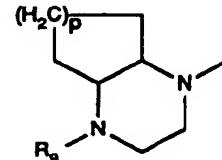
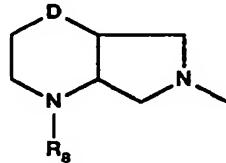
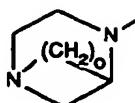
25



30

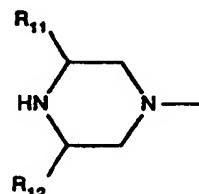
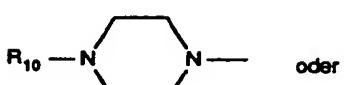
35     A      steht,  
                  worin  
                  ein Stickstoffatom oder die -CH-Gruppe bedeutet,  
                  R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>      gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Acetyl bedeuten,  
                  R<sup>7</sup>      Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy bedeutet,  
                  R<sup>4</sup>      für über N-gebundenes Imidazolyl oder 1,4-Diazacycloheptanyl steht, oder  
                  für einen Rest der Formel

40



steht,

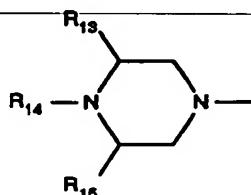
50



55

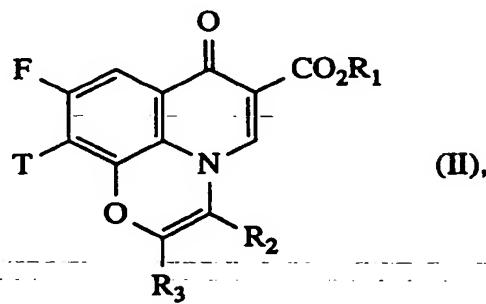
worin

0 die Zahl 2 bedeutet,  
 p eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,  
 D die  $-\text{CH}_2$ -Gruppe oder in Sauerstoffatom bedeutet,  
 5  $\text{R}^8$  und  $\text{R}^9$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,  
 $\text{R}^{10}$  Cyclopropyl oder geradkettiges oder verzweigtes Perfluoralkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,  
 10  $\text{R}^{11}$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,  
 $\text{R}^{12}$  geradkettiges oder verzweigtes, durch Hydroxy, Benzyloxy, Phenoxy oder Morphin substituiertes, Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
 und im Fall, daß  $\text{R}^3$  nicht Wasserstoff bedeutet, wenn  $\text{R}^2$  für Wasserstoff oder Methyl steht,  
 15  $\text{R}^4$  außerdem für Morholino oder für einen Rest der Formel



25 steht,  
 worin  
 $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$  und  $\text{R}^{15}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxyethyl, Methyl oder Ethyl bedeuten.

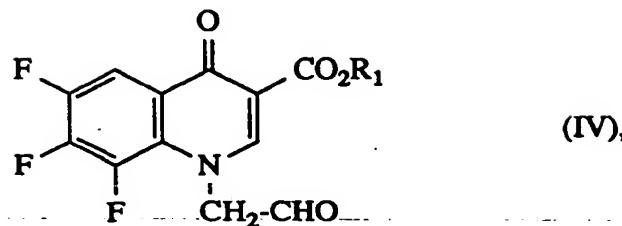
30 4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man  
 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



45 in welcher  
 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,  
 und —  
 T für Halogen steht,  
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

50  $\text{R}^4\text{-H}$  (III),

in welcher  
 $\text{R}^4$  die oben angegebene Bedeutung hat,  
 in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit einer Base unter Schutzgasatmosphäre umgesetzt,  
 55 oder  
 Aldehyde der allgemeinen Formel (IV)



in welcher  $R'$  die oben angegebene Bedeutung hat, zunächst mit Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) oder (IIIa)

$R^4$ -H (III),

W-H (IIIa),

in welcher

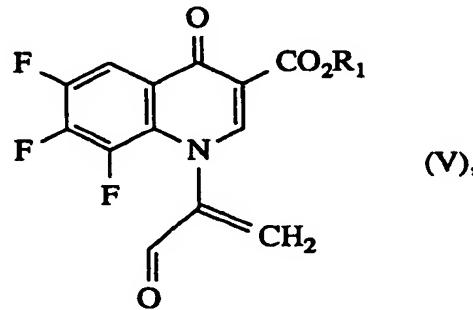
$R^4$  die oben angegebene Bedeutung hat,

W die oben angegebene Bedeutung von  $R^4$  hat, wobei eine der cyclischen Aminfunktionen durch eine Schutzgruppe geschützt ist,

in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit einer Base unter gleichzeitiger Cyclisierung umsetzt, die Schutzgruppe nach üblicher Methode abspaltet.

— oder im Fall, daß  $R^2$ , wie oben definiert, für substituiertes Alkyl steht,

## [B] Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

### $\text{B}^{17}\text{-H}$ (VI).

in welcher  $R^{17}$  für das oben unter  $R^2$  aufgeführte substituierte Alkyl steht, das um ein Kohlenstoffatom verkürzt ist, in einem der oben aufgeführten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base unter gleichzeitiger Cyclisierung umsetzt, und in einem letzten Schritt den Substituenten  $R^4$ , wie oben b schrieben, einführt, und im Fall, daß  $R^3 \neq H$ , derivatisiert, und anschließend je nach gewünschter Bedeutung für  $R^1$  entweder eine Versterung oder Verseifung nach üblicher Methode durchführt.

5. 9-Fluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure-Derivate gemäß Ansprüchen 1 bis 3, zur Bekämpfung von Krankheiten.
6. 9-Fluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-d ][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure-Derivate gemäß Ansprüchen 1 bis 3, zur Bekämpfung von Virusinfektionen.
7. 9-Fluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure-Derivate gemäß Ansprüchen 1 bis 3, zur Bekämpfung der Hepatitis.
10. 8. Arzneimittel enthaltend 9-Fluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure-Derivate gemäß Ansprüchen 1 bis 3.
9. Antivirale Mittel enthaltend 9-Fluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure-Derivate gemäß Ansprüchen 1 bis 3.
16. 10. Verwendung von 9-Fluor-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure-Derivate gemäß Ansprüchen 1 bis 3 bei der Herstellung von Arzneimitteln.

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

**EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT**

Nummer der Anmeldung

EP 93 10 4662

<b>EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE</b>									
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrift Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL.5)						
D, X	EP-A-0 253 235 (BAYER AG) * Ansprüche 1,8 * ---	1,8	C07D498/06 A61K31/535 //(C07D498/06, 265:00,221:00)						
D, X	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY. Bd. 28, Nr. 4, 1991, PROVO US Seiten 1067 - 1074 TETSUO OKADA ET AL 'Synthesis and antibacterial activities of novel oxazine and thiazine ring-fused tricyclic quinolonecarboxylic acids: 10-(alicyclic a mino)-9-fluoro-7-oxo-7H-pyrido(1,2,3-de)(1 ,4)benzoxazine-6-carboxylic acids and the corresponding 1-thia congeners' * das ganze Dokument *	1,8							
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CL.5)						
			C07D A61K						
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Rechercherort</td> <td style="width: 33%;">Abschlußdatum der Recherche</td> <td style="width: 34%;">Prüfer</td> </tr> <tr> <td>DEN HAAG</td> <td>07 JULI 1993</td> <td>VOYIAZOGLOU D.</td> </tr> </table> <p><b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b></p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patendokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus einem Grunde angeführtes Dokument</p> <p>A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>				Rechercherort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	DEN HAAG	07 JULI 1993	VOYIAZOGLOU D.
Rechercherort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer							
DEN HAAG	07 JULI 1993	VOYIAZOGLOU D.							

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**